FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N° 798

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Albert HERCEK

né le 28 Janvier 1937 à PARIS (Seine)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

- A PROPOS DE TROIS CAS D'INTOXICATION AIGUE PAR LE CHLOROFORME -

- CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EPURATION PULMONAIRE DES TOXIQUES VOLATILES -

---

Président : M. GAULTIER , Professeur.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538121_0025

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Albert H E R C E K

né le 28 Janvier 1937 à PARIS (Seine)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

- A PROPOS DE TROIS CAS D'INTOXICATION AIGUE PAR LE CHLOROFORME -

- CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EPURATION PULMONAIRE DES TOXIQUES VOLATILES -

---

Président : M. GAULTIER , Professeur.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

- PROFESSEURS HONORAIRES -

MM. Alajouanine (T.), AUBIN (A.), Bénard (H.) Buliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.) Gastinel (P.) Halphen (E.) Hazard (R.) Heuyer (G.) Lantuejoul (P.) Laroche (G., Lévy-Solal (E.) Lian (C.), Mathieu (P.) Mocquot (P.) Mondor (H.), Monod (R.) Moreau (R.) Moulonguet (P.) Olivier (E.) Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.) Richet (C.) Senèque (J.), Strohl (A.) Tanon (L.)

DOYEN Léon B I N E T (Membre de l'Institut)

I er ASSESSEUR Jean VERNE

2 ème ASSESSEUR Gaston CORDIER

- I. PROFESSEURS -

Iº) CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES -

a) Professeurs titulaires:

	Messieurs
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.F. (SCHAPIRA (G.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)

Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	(BINET (L.) (BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	(DOGNON (A.) (DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel -

Biochimie médicale	(DESGREZ (P. (POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embriologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Psysique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2º) CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES -

a) Professeurs titulaires:

Clinique carcinologie chirurgicale (Necker)		REDON (M.)
Clinique cardiologie (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.
	(Cochin	LEGER (L.)
	(Hotel-Dieu	PATEL (J.)
	) Pitié	CORDIER (G.)
	(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	(Salpétrière	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FEVRE (M.)

Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Lennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologie (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologie (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Efants-malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpétrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	(BOUCICAUT	LENEGRE (J.)
	(BROUSSAIS	SOULIE (P.)
	(COCHIN	JUSTIN-BESANCON (L.)
	(COCHIN	BROUET (G.)
	)HOTEL-DIEU	BARIETY (M.)
	(LARIBOISIERE	SEZE (S. de)
	(PITIE	DREYFUS (G.)
	(SAINT-ANTOI-NE	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNE (L. de)
Clinique médico sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologie (Salpétrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales)	Baudelocque	LACOMME (M.)
	(Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologie (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologie (Hotel Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)

Clinique de pédiatrie et de puériculture de Paul)	(Saint-Vincent LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale "Enfants-Malades"	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Lennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpétrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologie (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique c hirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfrance (Trousseau)	TURPIN (R.)

- b) Professeurs à titre personnel -

Médecine	(BOUR (H.))LHERMITE (F.) (PEQUIGNOT (H.

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES et MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES -

	MM.
Anatomie	CABROL C. COURNAUD [illegible] GILLOT C. OLIVIER G.
Anatomie pathologique	GAUTHIERSVILLARS ABELANET R. [illegible] CHOMETTE G. GOUYGOY CH.m.conf. NEZELOFF CH. ORCEL L. PAILLAS J.
Anesthésiologie	KERN E. VOURC'H G.
Bactériologie	BARBIER P. CHRISTOL D. LE MINOR L. TOURNIER P.
Orthopédie	JUDET R. MEARY R. POSTEL M. RAMADIER J.
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN J. PIALOUX P.
Parasitologie	GOLVAN Y. LAPIERRE J.
Pathologie chirurgicale	BARCAT J. BINET J.P. CAUCHOIX J. CERBONNET G. CHATELIN C.L. DUBOST CH. DUBOST CL. FAUREL J. FLABEAU F. GARBAY M. GARNIER H. Cl de GAUDART

Biochimie médicale . .	BAULIEU Et.m.conf.
	BOURILLON R.
	CARTIER P.
	DREYFUS J.CL.
	GONNARD P.
	KRUH J.
	JELOME H.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux sports	PLAS F.
Carcinologie	BOILON M.
	DENOIX P.
	MATHE G.
	SELIGMANN M.
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE J.
	DUPERRAT B.
Electro-Radiologie	LEDOUX LEBARD G.
HEmatologie	BESSIS M.
	BILSKI PASQUIER G.
	DAUSSET J.
	DUHAMEL G.
Histologie	COUJARD R. pr.s;ch.
	MAROIS M.
	RACADOT J.
Hydrologie	BESANCON F.
	CORNET A.
Hygiène	BOYER pr.s.ch.
	BLANCHER G.
	CORNE HUBSTMme L.
	SAPIN JALOUSTRE H.
Madadies infécteuses	BASTIN R.
	DUPONT V.
Médecine Légale	DEROBERT pr.s;ch.
	FOURNIER E.
	GUENIOT M.
	HADENGUE A.
Médecine du Travail	ALBAHARY C.
Neuro-Chirurgie	PERTUISET B.
	GLANJON A.
	HERVET E.
	LE LORIER G.
Obstétrique	LEVY J.
	MORIN P.
	MUSSET R.
	ROMEY M.

Pathologie chirurgicale (suite) . . .	GERMAIN A.
	LATASTE J.
	LEVEQUE B.
	LOYGUE J.
	MERCADIER M.
	NATALI J.
	PELLERIN D.
	PERRODIN J.
	ROBERT R.
	THOMENET G.
Pathologie exotique	SCHNEIDER J.
Pathologie expérimentale	BENHAMOU J.P.
	BERTHAUX P.
	BOIVIN P.
	CROSNIER J.
	HAUTMANN L.
	LOEPER J.
	MAURICE J.
	MIKOL CL.
	RICHET G.
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE M.
	BOUVIER J.
	BOUVRAIN Y.
	BRICAIRE H.
	BRISSAUD H.
	BROCARD H.
	BUGE A.
	CATINAT J.
	CHRETIEN J.
	COBLENTZ E.
	CONTAMIN F.
	COURY C.
	ETIENNE H.P.
	FREZAL J.
	FRITEL D.
	KIENNEQUET A.
	KIMBERT J.
	HOUSSET E.
	LALOCHE CL.
	LESOBRE R.
	MACHEZ C.
	MOREAU L.
	NICK J.
	ROYER P.
	TOURNEUR R.
	WOLFROMM R.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH E.
	LAFOURCADE J.
	LEPERCQ G.
	MANDE R.
	MOZZICONACCI P.
	POLONOVSKI C.
	ROSSIER A.
	VIALATTE J.
Psychiatrie	PICHOT P.

	SENEZE J.		DENIKER P.
Obstétrique (suite)	SUREAU C.	Psychiatrie infantile	DUCHE D.
	THOYER ROZAT J.		FLAVIGNY H.
			LAPRESLE J.
	BREGEAT P.		
Ophtalmologie	DUBOIS A.	Rhumatologie	DELBARRE F.
	SARAUX H.		
	BOISSIER J.	Stomatologie	CERNEA P.
Pharmacologie.	LECHAT P.		CHAPUT A. m.c.a
	BARRES C.		GRELLET M.
	DEJOURS P.		
	DURAND J.		CHASSAGNE P.
Physiologie	GIRARD m.conf.	Thérapeutique	LAROTTE M.
	HUGELIN A.		MARCHE J.
	SCHERRER J.		
		Urologie	AUBERT J.
	CHANTEUR J.		MOULONGUET A.
	COUGEROT L. m.conf.		QUENU L.
Physique médicale	GREMY G. m.conf.		
	MILHAUD G.		
	PELLERIN P.		
	ROUCAYROL J.C.		
	TUBIANA M. conf.		
	KREIS B.		
Pneumo phtisiologie	MEYER A.		
	PENAULT P.		

III PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLONIQUE ANNEXE à titre permanent.

Anatomie	DEBEYRE J.	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES P.
			OFFRET G.
Clinique chirurgicale	ABOULKER P.	Clinique oto-rhino-	
	AMPLINE A. pr.s.ch.	laryngologique	MADURO R.
	VERNE J.P.		
		Clinique pédiatrie et	
Clinique médicale	PERLAULT M.	p	
	RAMBERT P.		
	THIEFFRY S.		
Clinique Obstrét.	GRASSET J.		
	MAYER M.		

IV PROFESSEURS DETACHES DES LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie HAUDUROY P. Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale RUDLER J. Pr.s.ch.

V CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI(E)
Secrétaire général de Faculté M.LENA LAUNAY(C)
Secrétaire principal.....Mlle CHAINTREUIL(G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine Dr. HAHN(A)
Conservateur.....Mlle DUMAITRE(P)
Bibliothécaires.....Mmes CONTET(J),FORGET(F)
....Mlles LAURENT(H),LE NOIR(G),QUIEVREUX(E)

Par délibération en date du 9/12/1798,l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées,doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

En signe de profonde affection.

A ma Femme.

A Monsieur le Professeur GAULTIER,

qui m'a accueilli dans son Service
pendant deux années

Et qui a bien voulu accepter la
Présidence de cette thèse

Qu'il reçoive ici, le témoignage
de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur G E R V A I S

qui m'a conseillé et

guidé au cours de ce travail

A Monsieur le Professeur Et. F O U R N I E R

A Monsieur le Docteur C A R A

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Docteur A. GERBEAUX

Monsieur le Docteur R. EVEN

Monsieur le Professeur H. BOUR

Monsieur le Docteur ALBEAUX-FERNET

Monsieur le Professeur M. GAULTIER

Monsieur le Professeur F.P. MERKLEN

Monsieur le Professeur H.P. KLOTZ

A P R O P O S D E

T R O I S C A S

D ' I N T O X I C A T I O N

A I G U E P A R

L E C H L O R O F O R M E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

I N T R O D U C T I O N

CONDITIONS D'OBSERVATION :

L'intoxication aigue par le chloroforme, bien que rare, conserve une relative importance d'une part, du fait de sa gravité et d'autre part, du fait de sa parenté avec les intoxications aigues par les autres solvants volatiles utilisés dans l'Industrie.

Dans le Service du Professeur GAULTIER à l'hôpital Fernand VIDAL, il nous a été possible d'observer trois cas d'intoxication volontaire par ingestion de chloroforme.

PLAN D'ETUDE :

- Dans une première partie, nous décrirons les trois observations cliniques d'intoxication, et leur évolution.
- Dans une seconde partie, nous envisagerons les propriétés du chloroforme, sa toxicité pour l'organisme et son mode d'action.
- Enfin nous verrons quels sont les moyens thérapeutiques dont nous disposons actuellement pour lutter avec efficacité contre l'intoxication chloroformique.

=:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=

- O B S E R V A T I O N I.-

(cfl)

Mme D... agée de 36 ans, épicière, absorbe le 21 Juillet 1959 dans l'après-midi, dans un but d'autolyse, 200cc environ d'une solution de chloroforme utilisée par son mari pour nettoyer une prothèse.

Dans la soirée, elle est admise à l'Hôpital BROUSSAIS en état de coma profond avec incontinence sphinctérienne.

- Le coeur et la tension artérielle sont normaux,
- Il existe un encombrement respiratoire nécessitant une aspiration des voies aériennes supérieures.

Peu après la malade est transférée au centre des Intoxications de l'hôpital F. [illegible].

A son arrivée, le coma est partiellement dissipé : les réflexes ostéotendineux sont abolis mais la déglutition et les réactions pupillaires sont normales. On note quelques râles d'encombrement bronchique mais la malade tousse.

Les examens complémentaires sont normaux.

Un traitement associant atropine et oxygène est institué.

Le 22 Juillet au matin, seule persiste une légère obnubilation. La malade vomit fréquemment et se plaint de douleurs abdominales importantes.

A l'examen, on note un aspect particulier du visage, fait de taches érythro-cyanotiques, marquant un visage subictérique. Sur le corps, on trouve de nombreuses taches ecchymotiques. Le foie est gros et douloureux.

Parmi les examens complémentaires, on relève :

- glycémie 1,75 g/l
- Réserve alcaline 34 volumes

- Dans les urines : sucre et acétone présents

- L'étude du complexe prothrombique révèle une perturbation marquée du temps de prothrombine, importante du taux de proconvertine, peu nette du temps de proaccélérine.

Le traitement comporte, outre les antibiotiques de l'atropine et de l'oxygène.

Dans le courant de la journée, cependant que les vomissements se calment et que les douleurs abdominales s'accentuent, le subictère se transforme progressivement en ictère franc, les taches ecchymotiques s'étendent. La tension artérielle reste stable, le coeur - jusque là normal - s'accélère jusqu'à 140 dans la soirée.

Une polypnée à 40 par minute apparaît dans le même temps.

Les examens complémentaires montrent :

- Une glycémie qui s'élève à 2,85 g/l dans la soirée
- Une réserve alcaline qui tombe à 13 volumes
- Le PH sanguin abaissé à 7,26.
- Dans les urines, présence de sucre, acétone, albumine.

Le traitement est purement symptomatique et compensateur :

- Contre l'hyperglycémie et l'acidose : insuline associée au sérum glucosé, sérum bicarbonaté, potassium.
- Contre le syndrôme hémorragique : vitamine K.
- Contre l'atteinte hépatique toxique : méthionine.

Le 23 Juillet, troisième jour de l'intoxication, l'état clinique apparent est inchangé. Depuis la veille au soir, s'est installée une anurie complète.

Parmi les examens complémentaires, on note :

- Une glycémie à 3 g/l
- Une réserve alcaline à 24 volumes
- Une urée sanguine à 0,85 g/l
- Un bilan hépatique très pertubé avec augmentation de la bilirubine directe et indirecte, tests de floculation pertubés.

Dans la journée, progressivement, la malade sombre de nouveau dans le coma.

Les vomissements réapparaissent, fréquents, parfois sanglants.

L'anurie persiste.

Dans la soirée, la glycémie est à 3,15 g avec réserve alcaline à 29 volumes. L'urée est à I g.

Le 24 Juillet, quatrième jour, l'état s'aggrave :

L'urée monte à I,20 g. L'ammoniémie est à 3,80 mg p.1000

Le 25 Juillet, la tension s'effondre , le pouls s'accélère, l'hyperpnée s'installe :

- L'urée monte à I,80 g/l
- La réserve alcaline est à 20 volumes
- La bilirubinémie totale très élevée à 205 mg/l.

La malade meurt vers 11 heures du matin, lors d'un essai d'intubation trachéale rendu nécessaire par un encombrement respiratoire brutal.

La biopsie hépatique post mortem immédiate, montre d'importantes zones de nécrose, de coagulation des éléments nobles du parenchyme, avec une stéatose tose étendue à tout le prélèvement. De plus, existent des infiltrats de polynucléaires diffus dans tout le parenchyme hépatique.

- O B S E R V A T I O N N° 2.-

(cf 1)

Mr. T..., âgé de 63 ans, employé à l'usine de produits chimiques " Paris-Labo " entre dans le Service de réanimation de l'hôpital F. IDAL, le I3 Mars I960 à I6 heures, après avoir ingéré dans la matinée, dans un but de suicide, 60 ml de chloroforme.

Le malade est conscient, avec une tension artérielle à 7/4, un pouls régulier à 80. Des vomissements sont fréquents avec hypersialorrhée.

L'examen neurologique, cardio-pulmonaire, abdominal est normal: pas de gros foie en particulier. Il n'y a pas d'anurie.

L'examen des urines ne montre ni sucre, ni albumine, ni acétone.

Le programme de réanimation comprend pour 24 heures :

= par voie intra-veineuse : 6 flacons de 500 ml de sérum glucosé hypertonique avec dans chaque flacon :

- 1 ampoule de néosynéphrine
- 1 gramme de vitamine C
- 2 ampoules de polyvitamines A.P. et, dans un flacon sur deux, I/4 de mg d'atropine.

= par voie intra-musculaire :

- toutes les 3 heures : caféine, solucamphre coramine
- toutes les 8 heures : vitamine K1 et méthionine
- par jour : pénicilline - 1 million + Streptomycine 1g.

= par voie sous cutanée :

- I/4 mg d'atropine toutes les 6 heures.

= oxygène au masque : I/4 d'heure toutes les heures

Vers 22 heures, on réalise une EXSANGUINO-TRANSFUSION

La nuit du I6 au I7 Mars se passe bien :

malgré
- quelques vomissements sanglants
- et dans les urines, l'apparition d'une glycosurie avec acétonurie
- la respiration est normale
- la tension artérielle est remontée à I0/5

Le I7 Mars, l'état général reste satisfaisant, les vomissements se raréfient, ne sont plus sanglants. L'examen somatique est normal. La diurèse est satisfaisante (I.500 ml). Le traitement reste identique, en réduisant la ration de sérum glucosé à I50 g % à 2.500 ml.

Le I8 Mars, 3e jour de l'intoxication, apparaît un subictère des muqueuses et des téguments, s'accompagnant d'une baisse de la diurèse.

Dans les urines on note une glycosurie sans albuminurie.

La thérapeutique reste la même.

Le I9 Mars, l'ictère est généralisé, pâle, apyrétique.

- La diurèse tombe à 750 ml d'urines très foncés
- Les selles ne sont pas décolorées
- L'examen somatique est toujours négatif
- A noter l'élévation très importantes des transaminases glutamo-pyruviques à 0.300 unités la Due, témoignant de la cytolyse hépatique.

Le 20 Mars et 2I, l'ictère persiste. La diurèse reste réduite à 500 ml le 20 Mars, à 700 le 2I.

On réduit la ration hydrique à I.250 ml.

Le 22 Mars, l'ictère régresse, la diurèse remonte à I.500 1, les urines pâlissent. Il n'y a, ni troubles neurologiques, ni troubles hémorragiques. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume.

Les perfusions sont arrêtées progressivement, remplacées par des boissons.

Le 24 Mars, une crise polyurique apparaît de 3 litres d'urines de coloration normale, tandis que l'ictère disparait.

L'examen somatique est normal.

Le régime alimentaire est à base de glucides, sans sel, hypoprotidique.

Le 26 Mars, la guérison peut être affirmée. Une biopsie hépatique par ponction, montre des signes d'altération du parenchyme, sans aucun élément irréversible. Il n'existe ni fibrose, ni stéatose, mais :

I°- des amas de pigments dans les cellules au voisinage des espaces-porte, et des thrombi-biliaires.

2°- une hyperplasie des cellules de Küpfer

3°- un aspect clair et granuleux du cytoplasme.

- O B S E R V A T I O N N° 3 -

Melle B.... âgée de 2I ans, travaillant dans un laboratoire, a absorbé le 26 Janvier 1962, dans un but d'autolyse, environ 50 ml de chloroforme.

A son arrivée à 2I H 30, au centre des Intoxications, la malade est sans connaissance, mais réagit au pincement, a de légers mouvements des paupières, elle présente des vomissements importants.

Du point de vue cardio-vasculaire, le pouls est à 80, la tension artérielle à 7 de maxima.

Très rapidement l'état s'aggrave :

- Le coma devient profond avec abolition des réflexes ostéo-tendineux
- La respiration devient difficile. Un encombrement respiratoire apparaît
- Le pouls devient très difficile à prendre

Devant l'état de la malade, on met en place une intubation trachéale, ce qui permet de constater l'odeur acétonique de l'air expiré.

Vers 22 H 30, devant l'apparition de pauses respiratoires, la respiration artificielle par appareil d'Engström est mise en route.
Grâce à cet appareil, on hyperventile le sujet en lui donnant I6 litres au total par minute, composés :

- de 6 litres d'oxygène et de I0 litres d'air.

Une perfusion est mise en place comprenant :

500 ml de glucosé à I50 g %°

\+ I ampoule de Clk

+ 1 ampoule d'Hypertensine. Cette dernière étant nécessaire du fait du collapsus.

Le bilan électrolytique fait à l'arrivée, montre :

- Potassium 3,8 mEq.
- Réserve alcaline 39 volumes
- Sodium I30 mEq.
- Chlore I09,5 mEq.

L'évolution clinique est favorable :

- La malade s'adapte bien à l'appareil d'Engström
- La respiration est régulière
- Le pouls régulier est mieux frappé, plus lent
- La tension artérielle remonte à I0 de maxima
- Il existe encore quelques vomissements.

Puis I0 minutes environ, après le début de la respiration assistée, la malade

- augmente ses vomissements
- présente quelques mouvements spontanés des bras et paupières
- puis ouvre les yeux.

Vers 23 Heures, Melle B... a repris complètement connaissance.

Les 27 et 28 Janvier, 2e et 3e jours suivant l'intoxication, l'état clinique est très satisfaisant :

- La conscience est normale,
- Le foie n'est pas augmenté de volume,

- La diurèse est normale.

Les prescriptions quotidiennes pendant ces deux jours, sont les suivantes :

- glucosé hyper + chlorure de potassium,
- trophysan + chlorure de potassium,
- Vitamine K 1
- Gluconate de Calcium intra-veineux
- Méthionamide intra-musculaire
- Pénicilline.

Les examens biologiques sont normaux, en particulier :

- Etude des facteurs de coagulation
- Bilan électrolytique
- Bilan hépatique
- Urée sanguine
- Transaminases sériques.

:-:-:-:-:-:-:-:-:

BILANS HEPATIQUES COMPARES DES 3 OBSERVATIONS MmeD., M.M., MelleB.

Du 1er au 7ème jour suivant l'ingestion de chloroforme.

	1er			2e			3e			4e			5e			6e			7e		
	D.	M.	B.	D.	M.	B	D.	M.	B.	D.	M.	B.	D.	M.	B.	D.	M.	B.	D.	M.	B.
Bilirubine totale		35			56	5	92	58				5	205			53	5				
Bilir. indirecte		25			45		35						30				5				
Phosph. alcaline																					3,5
Glycémie (g/l)		095		1,75	1,25	1,75	3g	1,75		1,65			1,20								
Cholestérol (g/l)						1,60	2,00	2,25				1,50					1,30				
Prothrombine						40%	19%	45%	80%			24%			35%		72%			100	
Proconvertine								24%							70%					78%	
Proaccélérine								27%							1,00%					90%	
Protides (g/l)		70g			70g	63g		55g			58g	65g				57g	66g			57g	
Albumine (g/l)					42g											35g	30g				
Ammoniemie (mg/l)										380											
Sidérémie (%)								175			240										
Transaminases																					
SGPT (u la Due		025			142	430					9300	300								45	060
SGOT		042			102	170					3000	125								120	120
Kunkel Phénol (dV)					24	30	10	34			21	32					42				
Thymol (dV)					2	3	1				3	10					14				
Hanger						+++	++					+					++				

	1er			2e			3e			4e			5e			6e			7e		
	D.	M.	B.	D.	M.	B.	D.	M.	B.	D.	M.	B.	D.	M.	B.	D.	M.	B.	D.	M.	B.
Volume Diurèse(l)					1,5	0,6	0,0	1,1	1,0	0,0	0,7	1,1	0,0	0,5	1,1		0,7	1,1		1,5	1,1
Glycosurie		0	+	+	+	+		+	0												
Acétonurie		0	0	+	0	0		0	0												
Albuminerie		0	0	+	0	0		0	0												
Urée sanguine (g/l)						0,30	0,35			1,20			1,35								

SYNDROME URINAIRE AU COURS DES TROIS INTOXICATIONS CHLOROFORMIQUES

Si nous comparons ces 3 observations, ce qui nous frappe surtout, c'est l'évolution différente :

- Dans le premier cas , évolution mortelle, après une période de conscience entre deux épisodes comateux. Le coma initial est vraisemblablement dû à la fixation du toxique sur le système nerveux. Puis l'atteinte hépatique s'est installée, évoluant vers le coma hépatique. L'anurie ne s'est installée qu'à la fin, dans les deux derniers jours précédant la mort.

Le traitement à visée surtout hépato-protectrice, n'a eu semble-t-il, que très peu d'effet, probablement à cause de l'intensité des lésions parenchymateuses.

- Dans le deuxième cas, l'évolution s'est faite vers la guérison après un épisode hépato-rénal. Là encore, l'atteinte rénale a suivi avec un net retard, l'atteinte hépatique.

Quelles peuvent être les raisons de cette évolution favorable?

- D'une part, la quantité ingérée qui était beaucoup plus faible - 60 ml -

- D'autre part, l'Exsanguino-transfusion; Bien qu'elle n'ait retiré qu'une faible quantité de chloroforme 0,200 g présents dans le sang, à la dose de 0,05 g/litre ; peut-être a-t-elle joué un rôle favorable en éliminant certains déchets cellulaires ?

- Le troisième observation nous montre une guérison totale sans épisode hépato-rénal, d'une intoxication aigue chloroformique, ayant entraîné un coma. Au point de vue quantité ingérée, cette intoxication est pourtant comparable à la deuxième.

Il est important de noter :

a) La très rapide régression des troubles de la conscience et de la respiration, sous respiration assistée.

b) La nécessité de ne pas faire de Noradrénaline, produit qui favorise la fibrillation ventriculaire et de la remplacer pour lutter contre le collapsus par l'hypertensine, problème sur lequel nous reviendrons ultérieurement.

Nous avons pu relever dans la littérature, d'autres cas d'intoxication aigue par prise orale massive de chloroforme.

- JOURNE et CALMET en I945, signalèrent une intoxication chloroformique accidentelle par ingestion ayant évolué vers la mort. (cf 3)
- M. OLLIVIER, F. ROBERT & G. HELVADGIAN en I959, signalent également une ingestion massive de chloroforme ayant évolué défavorablement et où, à l'autopsie, l'échantillon moyen des viscères révèla une concentration de chloroforme de 25 mg p.mille. Dans le sang, on ne trouva que des traces du toxique. (cf 4)
- Dans un autre cas, signalé par M. DERUYTTER, les dosages donnèrent 50 mg par kilog d'échantillon moyen des viscères et 30 mg par litre de sang.
- BACKIN, MOUREAU, & HENRIOUL, à la Société de Médecine légale de Belgique, ont présenté un suicide dans lequel, il fut dosé 7I0 mg de chloroforme par litre de sang.

Toutes ces observations mettent bien en évidence la gravité de l'intoxication aigue chloroformique.

Il convient maintenant de faire un bref rappel sur les propriétés du chloroforme, son identification, son utilisation, son action sur l'organisme, sa toxicité.

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES :

Le chloroforme ou trichlorométhane a été préparé pour le première fois par LIEBIG en I83I, et introduit en chirurgie comme anesthésique par SIMPSON en I847.

C'est un liquide incolore, très mobile, à odeur spéciale. Son point d'ébullition est à + 60 °8, sa densité I,49I à I7 °, et sa densité de vapeur 4,2I.

Sa solubilité dans l'eau est très faible : 0.822 cc pour I00 cc à 20 °c. Il est par contre, soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone, le benzène , et c'est un bon dissolvant des matières grasses et des résines. Sa tension de vapeur est très élevée et sa volatilisation aboutit à des concentrations de gaz volatile très marquées : 1 g par litre d'air à 20 °.

Spontanément, à l'air humide et à la lumière, le chloroforme s'oxyde et dégage des vapeurs irritantes de $COCl_2$ ou phosgène. Aussi, pour l'anesthésie, le chloroforme est conservé dans un flacon de verre neutre, jaune foncé, additionné de I5 p. mille d'alcool éthylique absolu.

C'est en effet un anesthésique puissant. P.BERT a établi par tâtonnement, la concentration du chloroforme dans l'air inspiré nécessaire pour provoquer l'anesthésie : 1,5 p.I00 en volume.

Pour des quantités relatives plus élevées, 2.p.I00, l'action toxique intervient et l'animal meurt en I0 ou I5 minutes.

(cf Bibliographie 2-5-8)

IDENTIFICATION :

Elle se fait sur le distillat provenant des liquides ou tissus de l'organisme.

I.- En cas de quantités importantes : le chloroforme peut être alors isolé en nature par décantation.

a) La combustion avec un peu d'alcool se fait avec une flamme bordée de vert et formation d'acide chlorhydrique décelable par nitrate d'argent.

b) Une trace du liquide le plus dense, chauffée avec une solution alcoolique de soude et d'aniline, dégage l'odeur caractéristique de la phénylcarbylamine.

2.- En cas de faibles quantités de chloroforme dissous dans l'eau.

Prendre 2cc de distillat, ajouter 2cc de lessive de soude, puis 2cc de pyridine. Porter au bain-marie bouillant une minute, en agitant. La couche de pyridine se sépare au repos, colorée en rose si l'on est en présence de chloroforme mais aussi avec tout autre dérivé trihalogéné.

D'autres techniques ont été proposées :

- traitement à l'alphanaphtol dans le cyclo-héxanol et la soude
- traitement à l'alphanaphtol dans le cyclohexanol et l'acide sulfurique, ou l'acide acétique (L. TRUFFERT)

UTILISATION :

Le chloroforme est un excellent solvant des graisses, des huiles, du caoutchouc, du soufre. Aussi est-il utilisé comme solvant dans l'Industrie des résines et des gommes, dans l'industrie des matières plastiques, dans

la teinturerie, dans la fabrication des insecticides.

Du fait de son prix de revient élevé et de la toxicité, son utilisation tend à se restreindre. De même, ses applications médicales tant comme anesthésique général, que comme anesthésique périphérique (sous forme d'eau chloroformée par exemple) sont de plus en plus réduites.

En effet, la marge de sécurité entre la dose anesthésiante et la dose toxique est très faible : la concentration sanguine produisant l'anesthésie générale est de 40 à 50 mg, et la dose toxique 60 mg.p.I00. (cf7)

ACTION & TOXICITE :

La toxicité du chloroforme dépend comme celle de tous les dérivés halogénés des hydrocarbures, partie de la charge en chlore de la molécule, partie de la toxicité propre du noyau chimique primitif.

Le chloroforme agit au niveau des différents appareils de l'organisme :
I) Sur les centres nerveux : il exerce une action sédative intense. Par sa fixation sur le système nerveux, l'intoxication aigue chloroformique entraîne un coma avec dépression respiratoire. Différentes théories essayent d'expliquer cette action .

a- Selon MEYER ET OVERTON, l'action narcotique d'une substance est liée à son pouvoir de pénétration dans la cellule réceptrice, c'est à dire, la cellule nerveuse.

Ces deux auteurs ont montré que la fixation sur la cellule de substance dépend de la valeur du coefficient de partage de la substance entre les lipides (qui sont à forte concentration dans les tissus nerveux) et l'eau.

C'est à dire au rapport de la solubilité dans l'huile d'olive
la solubilité dans l'eau

Ce coefficient pour le chloroforme est de I00 à 20°C, donc élevé.

b- Selon TRAUBE, plus une substance esttensio-active, plus elle se concentre aux interfaces de deux phases.
WARBURG a montré en I92I, que les substances narcotiques sont fixées par adsorption, soit à la périphérie de la cellule, soit par les particules colloïdales protoplasmiques. Or les substances sont d'autant plus absorbables, qu'elles sont plus tensio-actives.

c- Enfin QUASTEL & JOHNSON ont montré en I953 que l'action au niveau du système nerveux des substances narcotiques serait dûe à une inhibition de la synthèse oxydative de l'acide adénosine-triphosphorique (A.T.P.) laquelle est indispensable à l'élaboration de l'acétylcholine. Et l'on sait l'importance de l'acétylcholine en tant que médiateur dans le fonctionnement nerveux.(cf8)

2.- Action sur l'appareil cardio-vasculaire :

A.) Sur le coeur, 1) l'action du chloroforme est dépressive, par suite d'un effet atteignant avec prédominance le système nerveux sympathique, de sorte que l'action du parasympathique est exaltée et se traduit par un ralentissement des battements.

2) Par ailleurs, il est prouvé que les dérivés chlorés sensibilisent le myocarde à l'adrénaline et peuvent provoquer des troubles du rythme variés (Extrasystoles ventriculaires, bigéminisme, arythmie complète.)

M. GOULON, M.LAPIN, et J.F. MONSALLIE., rapportent qu'au cours de deux

intoxications observées au centre de réanimation neuro-respiratoire de l'hôpital Claude [illegible], intoxication par un dérivé chloré et également utilisé comme solvant - le trichloréthylène - l'existence d'un collapsus circulatoire exigeala mise en oeuvre d'une perfusion de Noradrénaline. Celle-ci fut suivie de l'apparition de troubles du rythme à type d'extrasystoles ventriculaires, particulièrement importantes dans un de ces cas. Chez ce malade, la responsabilité de la Noradrénaline fut clairement démontrée par un enregistrement électrocardiographique prolongé. Les troubles du rythme disparaissaient immédiatement à l'arrêt de la perfusion, pour réapparaître aussitôt que l'on reprenait la perfusion. (cf 9).

3) Expérimentalement, chez l'animal chloroformé, l'injection d'Adrénaline en très faible quantité, met le coeur en état de fibrillation ventriculaire, suivi d'un arrêt mortel.

B.) De plus, le chloroforme déprime à haute dose le système vasomoteur. La vaso-dilatation jointe à la dépression des battements cardiaques, produit un brusque abaissement de la pression artérielle, accompagné ou précédé d'une dépression respiratoire grave.

La vitesse de circulation diminuant, le sang se charge de gaz carbonique au niveau des tissus et cela d'autant plus que la respiration est déprimée.

Le plasma s'échappe des capillaires dilatés et la vitesse de circulation se ralentit en plus. (cf 9)

Pour lutter contre le collapsus cardio-vasculaire, on ne pourra donc pas employer la Noradrénaline du fait du risque de fibrillation ventriculaire. Heureusement , un nouveau vaso-presseur, l'hypertensine a pu être synthétisé, qui lui n'a pas les inconvénients de la Noradrénaline.

L'utilisation de ce produit a permis de lutter avec efficacité contre le collapsus cardio-vasculaire, constaté dans l'intoxication par le chloroforme rapportée da ns notre observation N° 3.

Cette utilisation doit être élargie à tous les collapsus survenant lors des intoxications aigues par solvants chlorés. Aussi est-il nécessaire de donner les caractéristiques de l'hypertensine, ses avantages, son inconvénient :

L'HYPERTENSINE ou angiotonine ou encore angiotensine, est un polypeptide résultant de l'action de la rénine, ferment formé par le rein, sur l'hypertensinogène, globuline contenue dans la fraction alpha 2 - globuline du plasma. L'hypertensine existe sous deux formes :

- L'hypertensine I (décapeptide inactif) qui se transforme sous l'action d'un enzyme de conversion en
- Hypertensine II (octapeptide, utilisé en clinique) qui lui, est un vaso-presseur. L'hypertensine est rapidement détruite dans l'organisme par l'hypertensinase, ferment existant dans différents tissus et les érythrocytes. L'hypertensineII a pu être synthétisée et a la même action que l'hypertensine naturelle.

Quelle est cette action ?

I) Elle provoque une importante vaso-constriction périphérique entraînant une remontée tensionnalle :

- très rapide
- modérée, n'exédant pas 3 ou 4 cm de Hg
- qui reste constante, ne s'épuisant qu'au bout de plusieurs jours

- qui cesse rapidement avec l'arrêt de la perfusion, revenant à son niveau initial
- sans hypotension secondaire

2) Elle n'entraîne pas de vaso-constriction au niveau des reins, donc la fonction rénale est conservée.

3) Son action n'est pas modifiée par l'administration de sympatholytiques, ni de largactil.

Mais l'hypertensine réduit la circulation coronaire, donc contr'indiquée en cas d'infactus du myocarde. (cf IO)

3.- Action sur l'appareil digestif.-

Au niveau de l'appareil digestif, l'intoxication chloroformique entraîne d'une part, des vomissements et d'autre part, une atteinte hépatique.

Les vomissements sont dûs à l'irritation gastrique par le toxique

L'atteinte hépatique se traduit d'abord par un subictère avec apparition d'urobiline dans les urines et de petites hémorragies. Des troubles de la crasse sanguine témoignent de la gravité de l'atteinte hépatique.

Les examens complémentaires, en particulier les réactions de floculation, l'élévation des transaminases glutamo-pyruviques, l'étude protéinique du sang, témoignent de l'importance de l'altération hépatique. Dans les formes graves, habituelles, lors des ingestions massives, l'évolution se fait vers l'ictère grave, caractérisé par l'importance des signes hémorragiques et l'apparition de troubles nerveux, s'accompagnant de collapsus et de troubles respiratoires.

Des troubles du métabolisme sont apparus, se traduisant par une hyperglycémie avec acétose et acidose, troubles également observés expérimentalement chez l'animal chloroformé.

L'atteinte hépatique est constituée histologiquement par une nécrose centro-lobulaire, s'accompagnant d'une infiltration graisseuse. Cette intoxication est semblable en tous points à celle réalisée expérimentalement.

Dans les premières minutes suivant l'intoxication, une vaso-contriction des sinusoïdes intra-hépatiques, se produit. Ainsi dès les premiers instants, une ischémie s'installe. A cette ischémie d'origine vaso-motrice, succède une ischémie d'origine mécanique : le gonflement des cellules oblitère la lumière des capillaires sinusoïdes. C'est cette ischémie qui aboutit à la nécrose centro-lobulaire. Outre le rôle de l'ischémie dans la survenue de la nécrose, l'atteinte directe de la cellule hépatique par le toxique, doit vraisemblablement intervenir. (cf I-2)

4.- L'appareil rénal.-

est également touché au cours de l'intoxication chloroformique, entraînant d'abord une oligurie avec protéinurie et élévation de l'azotémie, puis enfin une anurie dans les formes graves. Histologiquement, il existe une altération des cellules rénales tubulaires.

Au total, l'intoxication aigue par le chloroforme entraîne un coma suivi d'une hépato-néphrite.

L'importance de l'atteinte viscérale met bien en évidence la nécessité d'une évacuation du toxique la plus rapide possible.

Comment s'évacue le chloroforme ?

Pour le comprendre, il est nécessaire de revoir ce qui a été étudié à propos des anesthésiques volatiles et plus particulièrement de l'anesthésie par le chloroforme.

ABSORPTION , état et excrétion du chloroforme.

L'utilisation du chloroforme comme anesthésique pendant de nombreuses années et les différentes études qui y ont été consacrées, ont permis de constater que le chloroforme est absorbé presque instantanément par l'épithélium pulmonaire et excrété également par le même épithélium.

Une fois absorbé, le chloroforme est transporté dans le sang, plutôt par les hématies que par le plasma, jusqu'aux différents tissus.

Les tissus riches en lipides, absorbent d'avantage de chloroforme - particulièrement le tissus nerveux, comme nous l'avons vu plus haut -.

Le chloroforme serait décomposé pour une part très limitée par les tissus en acide chlorhydrique et en un hydrocarbure résiduel. Mais ce degré de décomposition est négligeable. Une petite fraction du chloroforme est excrétée, - dans l'urine (parallèlement à la concentration plasmatique)

- et également dans les autres liquides du corps (sueur notamment)

Donc presque tout le chloroforme est rejeté, inchangé, par les poumons.

(cf II-5)

QUELS SONT LES FACTEURS CONNUS QUI PEUVENT INFLUENCER L'EXCRETION DU CHLOROFORME ?

Le chloroforme, qui est ingéré au cours des intoxications aigues, passe dans la circulation sanguine et va se fixer au niveau des tissus.

Les échanges de chloroforme, au cours de la détoxication se feront dans le sens tissus → sang, lequel sang amènera le toxique jusqu'à l'épithélium pulmonaire, au niveau duquels e fera, comme nous l'avons vu, l'excrétion.

Des tissus à l'air expiré, différents facteurs vont intervenir :

1°- L'irrigation des tissus

2°- La vitesse de la circulation à travers les poumons et la solubilité du chloroforme dans le sang.

3°- La perméabilité de la membrane alvéolaire.

4°- La pression de vapeur du toxique.

5°- La ventilation alvéolaire.

L'IRRIGATION DES TISSUS

Les tissus sont plus ou moins saturés de toxique en fonction :

a) d'une part de la quantité ingérée,

b) d'autre part de la solubilité du chloroforme dans les tissus et plus particulièrement dans les lipides tissulaires.

c) Enfin de l'irrigation des tissus : plus le nombre et le calibre des vaisseaux sont relativement élevés, plus l'action du toxique au niveau de ce tissu est importante, du fait de l'apport plus important du sang impur. Le cerveau étant bien irrigué, ce facteur intervient avec le précédent pour expliquer l'action rapide du chloroforme au niveau du système nerveux. (cf 8-11)

Ces mêmes facteurs interviendront au cours de la détoxication, et en particulier plus l'irrigation d'un tissu sera importante, plus la désaturation sera rapide.

LA VITESSE CIRCULATOIRE DU SANG A TRAVERS LES POUMONS

Il faut se rappeler que la totalité du sang de l'organisme, passe à travers l'appareil pulmonaire dans un peu plus d'une minute, de sorte que le temps de contact du sang avec l'air alvéolaire est très bref.

Durant ce temps assez court, le chloroforme passera du sang veineux dans l'air alvéolaire. Le sang artériel qui quitte les poumons, a une concentration en toxique, en équilibre avec celle de l'air alvéolaire. (cf 5)

La quantité de chloroforme qui est retenue dans le sang artériel, dépend d'un coefficient, appelé coefficient de distribution du produit entre le sang et l'air. Ce coefficient est le rapport entre la concentration de la vapeur de chloroforme dissoute dans l'unité de volume de sang, et celle présente dans un égal volume d'air. Il est de 7,3 pour le chloroforme, donc

assez élevé, ce qui explique que celui-ci s'éliminera assez lentement à travers l'épithélium pulmonaire.

Indépendamment de ce coefficient, dans le passage du chloroforme à travers la membrane alvéolaire, la vitesse de diffusion jouerait un rôle, vitesse de diffusion qui est, d'après la loi de GRAHAM, inversement proportionnelle à la racine carrée de la masse moléculaire du chloroforme.(cf5-8)

LA PERMEABILITE DE LA MEMBRANE ALVEOLAIRE

Normalement la membrane alvéolaire permet au libre passage de la vapeur de chloroforme dans les deux sens.

En cas de secrétion de mucus, la permeabilité de la membrane alvéolaire serait évidemment moindre.

LA PRESSION PARTIELLE DU CHLOROFORME

- La membrane alvéolaire nous l'avons vu, permet le libre passage du chloroforme dans toutes les directions et ce passage obéït aux lois de diffusion. Cette diffusion se fait toujours dans la direction de la concentration la plus basse, c'est à dire de la pression partielle la plus faible. (cf 11)

- Nous ignorons quelle est la pression partielle du chloroforme dans le sang veineux qui arrive aux poumons. Tout au plus, pouvons nous dire qu'elle est certainement inférieure à la pression saturante : pression qui correspond à la tension de vapeur à 37°, soit 310 mm de mercure environ.

En effet, la concentration du chloroforme dans le sang veineux, au fur et à mesure que l'on avance du tube digestif (niveau de l'absorption massive) vers le coeur, puis vers les poumons, diminue du fait de l'arrivée des affluents sanguins, non chargés de toxique, vers le courant

veineux de retour.

- L'air alvéolaire ne contient primitivement pas de chloroforme. Au début de l'intoxication, le gradient des pressions, du sang à l'air alvéolaire, est donc élevé, expliquant une diffusion importante.

Comme le sang renouvelle sa charge en toxique au niveau des tissus, le sang et l'air alvéolaire s'approchent de l'équilibre et le gradient des pressions est plus faible, donc la diffusion plus lente. Du fait de la ventilation alvéolaire qui permet le rejet de toxique dans l'air expiré, ce gradient n'est jamais nul, mais est probablement lors de la phase aigue de l'intoxication, très petit.

Nous pouvons donc écrire que le volume de chloroforme diffusant par unité de temps à travers la membrane alvéolaire est égal à

$$D \times \Delta P$$

où D est la capacité de diffusion dans laquelle interviennent les différents facteurs déjà cités : vitesse de diffusion ; solubilité ; surface et épaisseur de la membrane alvéolaire,

et ΔP , le gradient des pressions à travers la membrane.

- Dans l'air alvéolaire, il se constitue donc une certaine pression partielle de chloroforme qui nous l'avons vu, est en équilibre avec la pression partielle du toxique dans le sang artériel qui quitte les poumons.

- Soit p_x cette pression partielle alvéolaire du chloroforme.

- Normalement chez le sujet sain, la pression de l'air atmosphérique est de 760 mm de Hg.

Cet air est inspiré.

$$P\ Air = 760\ mm\ Hg$$

L'air trachéo-bronchique inspiré a une pression égale à la pression

atmosphérique diminuée de la pression exercée par la vapeur d'eau saturante à 37°.

P trachéal inspiré = 760 - 47

= 713 mm de Hg

- 21 % de cet air inspiré trachéal sont constitués par l'oxygène.
- La pression partielle exercée par l'oxygène dans l'air trachéal inspirée est égale à $\frac{713 \times 21}{100} = 150$ mm de Hg
- L'azote de l'air, exerce une pression partielle de

$$\frac{713 \times 79}{100} = 563 \text{ mm Hg}$$

Ce qui permet d'avoir dans l'air alvéolaire, la composition suivante, en supposant un quotient respiratoire égal à 1

$p\,CO_2$ = 40 mm de Hg

$p\,O_2$ = 110 mm

$p\,N_2$ = 563 mm

pH_2O = 47 mm

Lorsqu'il existe un autre gaz dans l'air alvéolaire, à la pression pX, comme la pression totale ne change pas, ce gaz va venir amputer la quantité d'air inspiré trachéal dont la pression partielle sera alors

713 - px

Et la pression partielle exercée par l'oxygène dans l'air trachéal, est alors diminuée et égale à

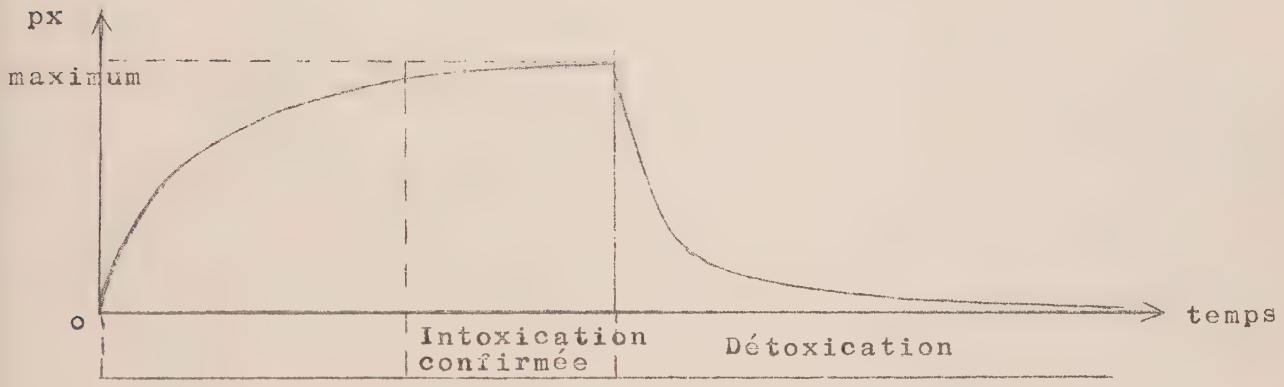
$$(713 - px)\frac{21}{100}$$

La pression partielle de l'oxygène alvéolaire est alors diminuée, d'où existence d'une hypoxie.

Donc l'intoxication aigue par le choloroforme a pour conséquence une

HYPOXIE.

Notons que cette pression px du chloroforme dans l'air alvéolaire, varie avec le temps. Au début de l'intoxication, elle est nulle puis tend rapidement vers un maximum correspondant au moment où le gradient des pression à travers la membrane, est le plus petit. Puis au cours de la détoxication, cette pression px décroît à nouveau, tendant vers 0, en suivant une courbe exponentielle. (cf 5-11)



Variation de la pression alvéolaire du chloroforme en fonction du temps au cours de l'intoxication aigue par le chloroforme.

LA VENTILATION MINUTE

La ventilation minute joue un rôle important dans l'excrétion respiratoire du chloroforme. Pour mieux le comprendre, reprenons l'équation fondamentale de la ventilation alvéolaire :

1 - Ventilation = Volume courant x Fréquence ventilatoire

2 - Ventilation alvéolaire = Volume efficace x Fréquence ventilatoire

3 - Volume efficace = Volume courant - Volume trachéo bronchique

équation qui peut s'écrire : $V_A = V_T - V_D$

En multipliant par la fréquence ventilatoire f, on définit la ventilation alvéolaire V'_A

$$V'_A = f\ (V_T - V_D)$$

$$V'_A = V' - V'_D$$

équation où V' est la ventilation totale par minute

et V'_D la ventilation de l'espace mort.

L'air inspiré dans les alvéoles, s'y mélange aux autres gaz présents dans l'alvéole.

M. CARA a proposé le terme de mixique pour étudier le renouvellement et le mélange de l'air intra-pulmonaire. En ramenant le poumon normal à un schéma mono-alvéolaire, il a montré que ce schéma correspond à une fonction efficace exponentielle et que la constante de temps de sa mixique est égale au quotient de la capacité résiduelle fonctionnelle par la ventilation.

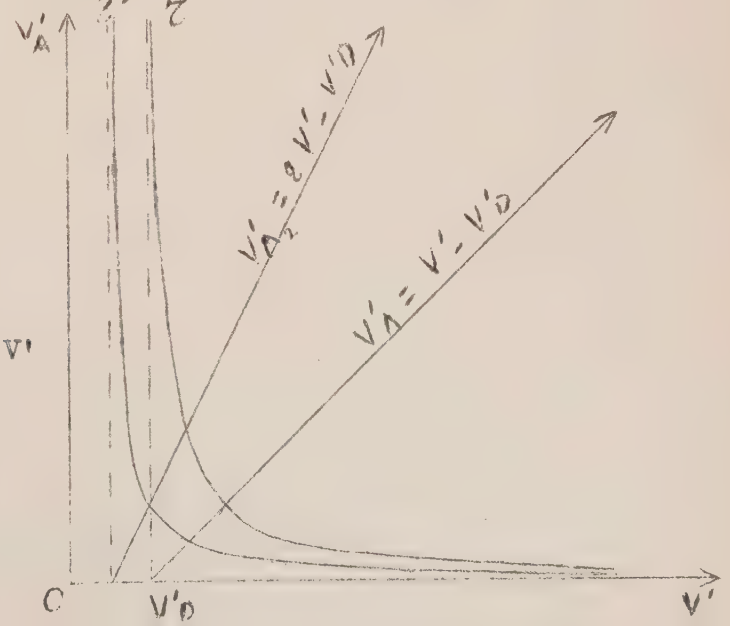
$$\tau = \frac{C}{V'_A}$$

ou encore

$$\tau = \frac{C}{V' - V'_D}$$

où τ est la constante de temps de la mixique.

On peut traduire sur un graphique V'_A en fonction de V' et τ en fonction de V'



Que se passe-t-il quand on double la ventilation totale ?

. La ventilation de l'espace mort reste la même

. La ventilation alvéolaire est alors égale à

$$V'_{A_2} = 2\,V' - V'_D$$

Equation qui peut se traduire par une droite sur un système ordonnée- abcisse -

et $\gamma' = \dfrac{C}{2\,V' - V'_D}$

Donc si l'on augmente la ventilation totale, la ventilation alvéolaire augmente, et la constante de temps diminue. Le renouvellement de l'air intra-pulmonaire est alors plus rapide et le départ du gaz toxique est accéléré.

TRAITEMENT

Le traitement de l'intoxication aigue par le chloroforme comporte 3 chapîtres :

- Le traitement antidote
- Le traitement symptomatique de réanimation
- Le traitement évacuateur

I.- Le traitement antidote :

Il est surtout à visée hépato-protectrice.

- Le glucose est considéré protecteur de la cellule hépatique. Mais dans notre observation N°I, nous avons vu qu'après l'installation d'une perfusion de sérum glucosé, est apparue une hyperglycémie importante contre laquelle, il a fallu lutter.

Cette absence d'inefficacité est probablement dûe à l'étendue et à l'importance des lésions hépatiques.

- La méthioninen'a eu également aucune action favorable sur l'évolution de la première intoxication.

- La vitamine K est utilisée contre les troubles hémorragiques secondaires à l'atteinte hépatique.

Donc chez l'intoxiqué en état très grave, le traitement hépato-protecteur n'a pas été efficace.

Par contre dans l'intoxication plus modérée, présentée dans la 2e observation, ce même traitement, associé il est vrai à l'exsanguino-transfusion, semble avoir contribué à la guérison, sans doute parce que les lésions moins franches des cellules hépatiques leur ont permis d'en bénéficier.

II- LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE REANIMATION

1) Lutte contre le collapsus cardio-vasculaire. Nous avons vu l'intérêt de l'Hypertensine. Il faut l'administrer en perfusion intra-veineuse lente dans du sérum glucosé à 50 p.1000 à la dose de 1 à 10 gammas-minute.

2) Lutte contre les troubles nutritionnels

En se basant sur la diurèse et le bilan électrolytique. On pratiquera une réequilibration hydro-électrolytique.

3) Lutte contre les troubles respiratoires

En cas d'encombrement respiratoire, avec troubles du rythme respiratoire, l'intubation trachéale ou la trachéotomie sont nécessaires, permettant :

- d'une part l'aspiration des voies aériennes
- d'autre part, l'utilisation d'un appareil de respiration assistée, type ENGSTRÖM par ex.

En fait, l'intubation sera systématique pratiquée dès que le coma est profond.

4) Lutte contre l'infection par les antibiotiques, donnés systématiquent.

III- LE TRAITEMENT EVACUATEUR est le principal.

= Le lavage d'estomac ne sera fait que lorsque l'ingestion est récente, n'ayant pas encore entraîné de coma. Lorsque le coma est installé, le lavage d'estomac ne doit pas être pratiqué, car il peut être à l'origine de fausse-route, source d'encombrement bronchique et de troubles respiratoires.

= Une purgation saline pourra être associée afin d'augmenter l'élimination du chloroforme par voie digestive. (cf I3-I4)

= L'exsanguino-transfusion est un moyen d'épuration relativement peu efficace. Dans la 2e intoxication que nous avons citée, elle n'a retiré qu'une faible quantité de chloroforme. Ceci peut s'expliquer par le fait que très souvent, le toxique est déjà fixé dans sa majeure partie dans les tissus.

= L'hyperventilation enfin semble la seule méthode capable chez un intoxiqué déjà dans le comma, d'évacuer rapidement le toxique.

A notre avis, l'hyperventilation provoquée grâce

à l'inhalation de carbogène, est dangereuse. Le carbogène peut en effet entraîner une acidose respiratoire, pouvant être à l'origine d'une décharge d'Adrénaline, source de troubles cardiaques.

Cette hyperventilation n'est possible donc que chez le malade mis sous respiration assistée - avec un appareil type ENGSTRÖM.

En effet, cet appareil permet de donner au malade un mélange d'air et d'oxygène, dans des proportions et en quantités adaptables.

L'apport d'oxygène est nécessaire pour lutter contre l'hypoxie, provoquée par la présence de chloroforme dans l'enceinte alvéolaire. Mais l'hyperventilation a l'inconvénient de provoquer,non seulement une chasse accrue du toxique, mais également du gaz carbonique, d'où hypocapnie et alcalose gazeuse respiratoire.

Pour une hyperventilation modérée aux alentours de 10 litres à 16 litres minute, comprenant à parties égales air et oxygène, cette alcalose respiratoire sera légère et sans grande conséquence, mais l'excrétion du chloroforme sera également, relativement réduite.

L'idéal serait de pouvoir faire une hypercentilation massive, afin d'augmenter dans des proportions importantes, l'excrétion du toxique, sans pour autant augmenter l'hypocapnie.

Cela serait possible si pour une hyperventilation légère de base de 10 litres environ, on ajoutait un excès de ventilation de 30 litres par exemple, cet excès de ventilation étant

fait d'un mélange d'oxygène, d'air et de gaz carbonique. Cedernier étant donné, dans le mélange, à la même concentration que dans l'air alvéolaire, soit 5%, ce qui correspond dans l'exemple donné à 6 litres de CO_2 par minute.

- L'hyperventilation de base, crée une légère alcalose respiratoire, légère alcalose qui est préférable à une acidose, car on sait que l'acidose provoque une décharge d'adrénaline par la médullo-surrénale, adrénaline qui pourrait provoquer des troubles cardiaques.

- Au total, dans l'exemple choisi, le malade recevrait une ventilation minute de 40 litres, ventilation composée d'air, d'oxygène et de gaz carbonique. (1)

-=-=-=-=-=-=-=-=-

(1) Communication personnelle de Mr CARA.

C O N C L U S I O N

L'intoxication aigue par ingestion de chloroforme est, parmi les intoxications par solvants, l'une des plus graves.

Dans nos observations, nous avons retrouvé les syndrômes classiques d'atteinte hépato-rénale et cardio-vasculaire : on sait qu'en cas de collapsus cardio-vasculaire, tout sympathomimétique est contr'indiqué, particulièrement la Noradrénaline ; nous avons pu vérifier l'efficacité et l'innocuité de l'hypertensine.

Le traitement ne peut bénéficier d'aucun antidote vrai et la simple réanimation non spécifique maintenant en vie le malade jusqu'au réveil, est insuffisante, puisque celui-ci est suivi dans la règle d'une hépato-néphrite souvent mortelle. Il est donc indispensable de provoquer une élimination rapide du toxique.

L'hyperventilation alvéolaire, provoquée par l'assistance respiratoire mécanique (appareil d'ENGSTRÖM) permet d'obtenir un réveil rapide et d'éviter toute lésion hépato-rénale.

L'hyperventilation permet également de supprimer l'anoxie, pratiquement constante chez ces malades : nous avons envisagé les conditions permettant une évacuation rapide sans alcalose respiratoire dangereuse.

Les notions groupées à propos du chloroforme, semblent valables pour le traitement de toutes les intoxications par les solvants volatiles, dont l'évacuation est particulièrement urgente, lorsqu'il s'agit de substances susceptibles de provoquer une lésion viscérale ou nerveuse.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Vu, le Président de Thèse :

Pr. GAULTIER

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. L. BINET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

I - M. GAULTIER, E.FOURNIER, P.GERVAIS et M. BASQUIN :

- Intoxication par le chloroforme -

Semaine des Hôpitaux, 36e année

N°57 - Décembre 1960

---

2 - M. GAULTIER, E.FOURNIER :

- Encyclopédie médico-chirurgicale. Intoxication -

1, 13046 F 10, Chloroforme, 1958

---

3 - JOURNE & CALMET L.

- Intoxication chloroformique accidentelle

par ingestion - Marseille méd.

15 Décemb. 1945, N°12, 503-513

---

4 - ANNALES DE MEDECINE LEGALE 1959 -

39, 357 - 358

---

5 - JOHN ADRIANI, M.D. :

- The chemistry of anesthésia -

chloroform p: 183 à 185

6- DEROBERT : Intoxications

Flammarion Edit. Paris 1954, 758

---

7 - H. SCHMIDT : Eléments de pharmacologie -

---

8 - G. VALETTE : Précis de pharmacodynamie

96;97,98,99. Masson Edit.

---

9 - Journée de réanimation neuro-respiratoire -

Ier Octobre 1960 -

Hôpital CLAUDE BERNARD -

Professeur P. MOLLARET

---

10 - M. NEUMAN : Acquisitionsrécentes dans

la thérapeutique par les analeptiques

vasculaires - Gazette des Hôpitaux N° 30-1961

---

11 - GOODMAN and GILMAN : The pharmacological

Basis of Therapeutics. Mac Millan ed., New York

1958, 55

---

12 - M. CARA : Entretiens de physio-pathologie

respiratoire- 4e Série- Octo.1960-Fac.Méd.NANCY

776 à 770

---

13 - DREISBACH : Handbook of poisoning, diagnosis
and treatment

---

14 - FABRE : Traitement d'urgence des Intoxications.